

**Universidade de Lisboa**  
**Faculdade de Farmácia**



**A Importância da Alimentação na Doença de Alzheimer**

**Diana Madaleno Ferreira**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2019**

**Universidade de Lisboa**  
**Faculdade de Farmácia**



**A Importância da Alimentação na Doença de Alzheimer**

**Diana Madaleno Ferreira**

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**  
**apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientadora: Doutora Lúcia Maria Veloso Pinheiro, Professora Auxiliar**

**Co-Orientadora: Doutora Maria do Rosário Beja de Figueiredo Gonzaga**  
**Bronze, Professora Associada**

**2019**



## **Resumo**

A doença de Alzheimer é das formas mais comuns de demência. Com uma população cada vez mais envelhecida a nível mundial, acredita-se que o aparecimento de diversos casos de demência, e outras doenças crónicas, irá aumentar para valores alarmantes nos próximos anos. De entre os diversos fatores de risco associados à doença, o envelhecimento assume uma significativa relevância. No entanto, o estilo de vida (nomeadamente a nossa alimentação diária) e outros fatores de risco (como a obesidade, hipertensão, diabetes), podem contribuir para o desenvolvimento da doença.

Uma vez que as terapias farmacológicas têm falhado a atuar no controlo da evolução da demência, novas medidas não farmacológicas têm sido alvo de estudo, com o intuito de prevenir e adiar o aparecimento da doença. Falamos nomeadamente da adoção de hábitos alimentares que produzem um efeito positivo na prevenção e durante o processo de evolução da doença, como a dieta Mediterrânea, dieta Cetogénica e certos nutrientes específicos que atuam contra o stress oxidativo a acumulação de produtos neurotóxicos no cérebro.

A nutrição é um desafio para todos os países. As desigualdades socioeconómicas e estilos de vida pouco saudáveis que se verificam a nível mundial, conduziram à adoção de hábitos alimentares pouco saudáveis, ricos em alimentos altamente processados, que por sua vez aumentam o risco de desenvolvimento de doenças crónicas como: diabetes, hipertensão ou cancro. Deste modo, os investigadores têm vindo a desenvolver estratégias preventivas, não farmacológicas, contra doenças que parecem vir a assumir um papel dominante nos próximos anos.

Palavras-chave: Alzheimer; Nutrição; Prevenção; Alimentos; Dieta

## **Abstract**

Alzheimer's disease is one of the most common forms of dementia. With an increasingly aging population worldwide, it is believed that the onset of several cases of dementia and other chronic diseases will increase to alarming levels in the upcoming years.

Among the various risk factors associated with the disease, aging assumes a significant relevance. However, lifestyle (notably our daily diet) and other risk factors (such as obesity, hypertension, diabetes) may contribute to the development of the disease.

Since pharmacological therapies have failed to control the evolution of dementia, new non-pharmacological measures have been studied to prevent and delay the onset of the disease. We refer to the adoption of eating habits that have a positive effect on the prevention and evolution of the disease, such as the Mediterranean diet, Ketogenic diet and certain specific nutrients that act against oxidative stress and the accumulation of neurotoxic products in the brain.

Nutrition is a challenge for all countries. The worldwide socioeconomic inequalities and unhealthy lifestyles have led to the adoption of unhealthy eating habits rich in highly processed foods, which in turn increase the risk of developing chronic diseases such as diabetes, hypertension or cancer. Given this, researchers have been developing non-pharmacological preventive paths against diseases that appear to assume a dominant role in the upcoming years.

**Keywords:** Alzheimer; Nutrition; Prevention; Food; Diet

# Índice

Resumo.....	3
Abstract .....	4
Glossário de Abreviaturas .....	7
1. Introdução.....	8
2. Materiais e Métodos .....	9
3. A Doença de Alzheimer .....	10
3.1 Mecanismos fisiopatológicos .....	10
3.1.1 A hipótese colinérgica.....	11
3.1.2 A hipótese amilóide.....	11
3.1.3 A hipótese da proteína Tau.....	11
4. Tipos de Alzheimer .....	12
4.1 Alzheimer esporádico de início precoce .....	12
4.2 Alzheimer de início tardio ou esporádico .....	13
4.3 Alzheimer Familiar .....	13
5. Sintomas .....	13
6. Fatores de Risco .....	15
7. O Alzheimer como doença integrada no grupo de doenças nutricionais .....	17
8. Nutrientes e Compostos para a saúde do cérebro.....	20
8.1 Vitaminas .....	20
8.2 $\beta$ -Carotenos .....	23
8.3 Compostos Fenólicos – Curcumina.....	24
8.3.1 Antocianinas.....	24
8.3.2 Cacau e produtos derivados do cacau .....	25
8.3.3 Café .....	25
8.4 Ácidos Gordos Ómega-3 .....	26
8.5 Resveratrol .....	26
8.6 Ginkgo Biloba .....	27
9. Alimentos recomendados para a saúde do cérebro .....	27
9.1 Peixe e Marisco .....	27
9.2 Alho.....	28
9.3 Legumes e Frutas .....	28
9.4 Azeite Virgem Extra.....	29

10. Oligoelementos.....	30
10.1 Selênio .....	30
10.2 Manganês .....	30
10.3 Magnésio .....	31
10.4 Zinco.....	31
10.5 Cobre .....	32
11. Padrões alimentares.....	32
11.1 Dieta Mediterrânea vs Dieta Ocidental .....	32
11.2 Dieta Cetogénica .....	35
12. Medidas a adotar quando a doença já se encontra instalada .....	36
13. Conclusão .....	38
14. Bibliografia.....	40

## Índice de Figuras

<b>Figura 1</b> - Esquema representativo das hipóteses colinérgica, amilóide e Tau, sobre a patologia da doença de Alzheimer (10) .....	12
<b>Figura 2</b> - O risco de desenvolvimento de Alzheimer nos idosos está aumentado devido a outras comorbilidades associadas ao envelhecimento. Adaptado de (26). .....	18
<b>Figura 3</b> – Processo patológico da resistência à insulina até à neurodegeneração. Adaptado de (26). .....	19
<b>Figura 4</b> - Fontes alimentares das vitaminas A-E (30).....	43
<b>Figura 5</b> - Diferenças no consumo de alimentos na dieta Mediterrânea e Ocidental (60) .....	35

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1</b> - Tabela de progressão da doença (14) .....	14
---	----

## **Glossário de Abreviaturas**

**DA** – Doença de Alzheimer

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**DM** – Diabetes Mellitus

**OCDE** – Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

**Apo E** – Apolipoproteína E

**IMC** – Índice de Massa Corporal

**AGEs** - Produtos Finais da Glicação Avançada

**PPA** – Proteína precursora amilóide

**NFT** – *Neurofibrillary tangles* (emaranhados neurofibrilares)

**DASH** – Dietary Approach to Stop Hypertension

**MIND** – Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay



# 1. Introdução

A saúde é um bem essencial e um direito de todos. Numa época em que a sociedade se encontra cada vez mais envelhecida, parece cada vez mais importante dar atenção a certos problemas como a demência, que afetam cada vez mais a população a nível mundial.

A demência é uma síndrome, que afeta as capacidades mentais de tal modo, que acabam por limitar a capacidade de realização de tarefas normais do nosso quotidiano (1). Os sintomas mais característicos de demência vão desde a perda de memória, a dificuldade em falar, falhas na realização de atividades diárias e outras funções cognitivas. Estas dificuldades devem-se ao facto das células nervosas responsáveis pela função cognitiva, sofrerem lesões ou mesmo destruição total, à medida que a doença evolui (2).

A doença de Alzheimer (DA) é uma das formas mais comuns de demência. A nível mundial acredita-se que o número de pessoas com demência ultrapassa os 50 milhões, número que se pensa que venha a triplicar nos próximos anos (3). A DA assume um papel importante nesse número, uma vez que representa cerca de 70% dos casos conhecidos de demência. Segundo um relatório realizado pela OCDE, “Health of Glance 2017”, dados relativos à demência, posicionam Portugal como o 4º país com mais casos de demência por 1000 habitantes, sendo que a média da OCDE é de 14,8 por 1000 habitantes e em Portugal a estimativa é de 19,9 (4).

De entre os diversos fatores de risco associados à doença, o envelhecimento assume uma significativa relevância. No entanto, diferentes estudos realizados revelaram que o estilo de vida (nomeadamente a nossa alimentação diária) e outros fatores de risco (como a obesidade ou hipertensão), podem contribuir para o desenvolvimento da doença (5).

Uma vez que as terapias farmacológicas se têm revelado mais retardadoras dos sintomas, do que propriamente curativas, novas medidas não farmacológicas têm sido alvo de estudo, com o intuito de prevenir e adiar o aparecimento da doença. Falamos nomeadamente da adoção de hábitos alimentares que produzem um efeito positivo na prevenção e durante o processo de evolução da doença, como a dieta Mediterrânea, dieta Cetogénica e alguns alimentos específicos ricos em ácidos gordos ómega-3 e vitaminas, que atuam contra o stress oxidativo (6).

## **2. Materiais e Métodos**

Para a realização da monografia “A importância da Alimentação na Doença de Alzheimer” realizei uma revisão da literatura publicada, através das bases de dados do PubMed, *Clinical Nutrition Journal* – Elsevier, *Alzheimer and Dementia* - Elsevier e no motor de busca Google e Google Scholar. A pesquisa da bibliografia foi feita utilizando as seguintes palavras-chaves: “Alzheimer”, “Nutrition”, “Disorder”, “Prevention”, “Food”, “Diet”, “Nutrients”.

De modo a organizar as referências bibliográficas, utilizei o programa Mendeley e o estilo Vancouver. Tentei dar prioridade às referências bibliográficas dos últimos 5 anos (2014-2019), no entanto foram utilizadas algumas referências anteriores apenas para referir descrições da patologia e alguns estudos relevantes.

### **3. A Doença de Alzheimer**

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa, progressiva e irreversível que afeta grande parte da população idosa a nível mundial (7). O número de pessoas afetados por esta demência, em todo o mundo, tem atingido números abismais e estima-se que até 2050 o número possa atingir os 150 milhões (8).

Estes dados exigiram uma elevada atenção por parte de cada país, muito devido ao peso financeiro que a doença tem nos indivíduos, famílias e serviços de saúde pública. Observou-se uma necessidade de desenvolver estratégias de modo a garantir que pessoas com demência, assim como as suas famílias e cuidadores, conseguissem ter acesso a materiais e equipamentos que permitam, de certo modo, ajudar na realização de tarefas diárias que se tornam cada vez mais difíceis, à medida que a doença progride (9).

A doença tem um início silencioso, levando lentamente à perda progressiva da memória e funções cognitivas. Também são visíveis alterações de humor, comportamento, linguagem e atenção. No entanto, o sintoma inicial mais comum, é a dificuldade em recordar informação recebida a curto prazo (10).

Um fator distinto e característico da DA, é a acumulação de placas  $\beta$ -amilóide e a forma hiperfosforilada da proteína Tau. A presença desta condição leva a que ocorra uma progressiva perda sináptica, morte neuronal e toxicidade vascular. Estão ainda associadas outras alterações como: disfunção mitocondrial, inflamação, acumulação anormal de metais de transição e stress oxidativo (11).

O cérebro sendo altamente suscetível a estes danos, leva a que haja um aumento da produção e deposição das placas  $\beta$ -amilóide no cérebro e, conseqüente hiperfosforilação da proteína Tau, impulsionando o ciclo de desenvolvimento neuropatológico da doença (11). À medida que ocorre a destruição crónica e progressiva das células nervosas, o cérebro deixa de conseguir compensar as alterações sofridas e as placas  $\beta$ -amilóide e proteína Tau acabam por se expandir para outras zonas do cérebro. Os danos são de tal modo significativos que os doentes começam a apresentar alterações comportamentais como: depressão, variações de humor e total perda de interesse nas atividades do quotidiano (12).

#### **3.1 Mecanismos fisiopatológicos**

Apesar dos diversos estudos realizados ao longo dos anos, as causas que levam ao aparecimento da doença ainda são incertas. Os fatores genéticos têm sido vistos como fatores que ajudam a

entender o mecanismo fisiopatológica do Alzheimer (13). Como tal, foram apresentadas diferentes hipóteses com base em diferentes fatores.

### **3.1.1 A hipótese colinérgica**

Uma referência característica da DA é a perda progressiva da memória devido à destruição progressiva dos neurónios, assim como a redução da atividade do neurotransmissor acetilcolina no cérebro.

A hipótese colinérgica tem em conta os níveis reduzidos de acetilcolina no cérebro, seja devido à baixa produção do mesmo, ou devido à atividade elevada da acetilcolinesterase (10). Nesta hipótese é então observada a redução da transmissão colinérgica na progressão da doença, que consegue ser melhorada recorrendo a inibidores da acetilcolinesterase que levam à inibição da hidrólise da acetilcolina. Sugere-se, deste modo, que é possível melhorar a atividade cognitiva na doença, melhorando a atividade colinérgica (13).

### **3.1.2 A hipótese amilóide**

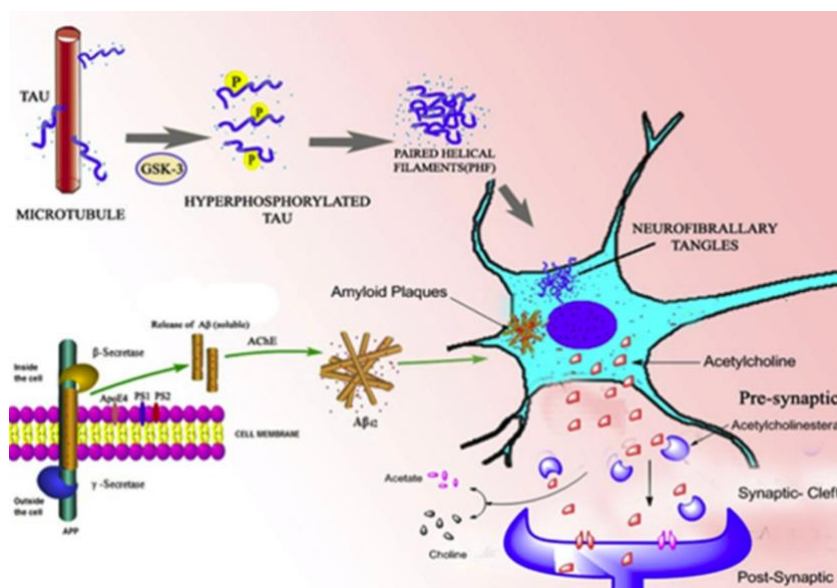
Outra hipótese muito debatida sobre a origem da doença, baseia-se numa cascata amilóide que tem origem a partir de formas anormais do péptido  $\beta$ -amilóide e anormalidades na eliminação do mesmo. Isto leva a que se formem as placas senis, típicas da doença de Alzheimer (13). Estas placas depositam-se no cérebro, originando uma cascata neurotóxica responsável pela degeneração neuronal e início dos primeiros vestígios da doença.

O desequilíbrio oxidativo, stress oxidativo e alterações funcionais decorrentes da presença das placas senis, são vistos como os primeiros acontecimentos no aparecimento da doença (10).

### **3.1.3 A hipótese da proteína Tau**

Outra hipótese a ter em conta é a da proteína Tau. A proteína Tau está presente em abundância nos neurónios do SNC, sendo responsável na formação dos microtúbulos, essenciais para a comunicação entre os neurónios. No processo patológico da demência, a forma Tau hiperfosforilada (alterada) começa a criar formas desorganizadas, eventualmente formando emaranhados neurofibrilares no interior dos corpos das células nervosas. A formação destes emaranhados conduziria à desintegração dos microtúbulos e, conseqüentemente, ao colapso do sistema de transporte do neurónio, resultando na morte das células, e levando à deposição das

placas senis no cérebro (10). A Fig. 1 esquematiza as diferentes hipóteses descritas, relativamente ao processo patológico da DA.



**Figura 1** - Esquema representativo das hipóteses colinérgica, amilóide e Tau, sobre a patologia da doença de Alzheimer (10)

Além das hipóteses citadas, considera-se que determinadas causas ambientais como o álcool, o tabaco ou poluentes atmosféricos, desencadeiam a formação de fatores degenerativos nomeadamente a formação de radicais livres responsáveis pelos danos oxidativos. Tendo em conta a natureza multifatorial da doença de Alzheimer, a via de tratamento mais promissora parece ser a que tem por base substâncias multidireccionadas, com ação nos diferentes focos da doença (13).

## 4. Tipos de Alzheimer

É possível dividir a doença de Alzheimer em dois grupos chave, apesar dos sintomas serem comuns nos dois tipos da demência.

### 4.1 Alzheimer esporádico de início precoce

Este tipo de Alzheimer é designado de esporádico de início precoce, uma vez que o diagnóstico é feito antes dos 65 anos. É uma forma rara da doença, cujo risco é mais elevado em pessoas que sofram de Síndrome de Down. Pensa-se que esta forma da patologia esteja associada a um defeito específico no cromossoma 14 (14).

## **4.2 Alzheimer de início tardio ou esporádico**

Esta é a forma mais comum da doença, sendo normalmente diagnosticada após os 65 anos. Não se sabe ao certo se existe alguma associação familiar com o aparecimento da doença, uma vez que afeta pessoas com ou sem antecedentes familiares. A Apo E, é o único gene associado ao risco aumentado de desenvolvimento desta forma da doença. Mesmo assim, 60% dos casos esporádicos não estão associados à Apo E (15), sendo que grande parte das pessoas portadoras deste gene vivem até aos 85 anos sem chegar a desenvolver esta demência (14).

## **4.3 Alzheimer Familiar**

Este tipo de Alzheimer é de carácter hereditário. O diagnóstico é feito em famílias com mais de um membro da mesma geração, portador da demência. As mutações ocorrem normalmente ao nível da proteína precursora amilóide, nos genes presenilina-1 e presenilina-2 (responsáveis pela produção da proteína  $\beta$ -amilóide). É importante determinar quais as mutações responsáveis pela doença, uma vez que é um passo essencial para entender o processo patológico da DA (15).

## **5. Sintomas**

A dificuldade que existe em identificar alguns fatores característicos do início do desenvolvimento da doença, muitas vezes põe em causa a possibilidade de receber os cuidados necessários que não só podem retardar o aparecimento da demência, como dar a máxima qualidade de vida ao doente.

O envelhecimento de um indivíduo traz consigo um padrão de mudanças no estilo de vida e comportamento, que se podem sobrepor com alguns sintomas iniciais de demência. Como tal, é importante estar alerta aos sinais mais comuns para que um diagnóstico rigoroso possa ainda ser feito na fase inicial da doença (16).

Identificamos um indivíduo que ao longo da sua velhice mantém a sua personalidade e interesses, níveis de motivação, sociabilidade, empatia, afeto e comportamento, como um indivíduo que vive um processo de envelhecimento normal (16).

Durante a fase inicial da doença, tal como já foi referido, o sintoma mais comum é a perda de memória a curto prazo. Isto ocorre porque os primeiros neurónios a serem danificados e destruídos, fazem parte de regiões do cérebro envolvidas na criação de novas memórias (2). Este sintoma é muitas vezes confundido pelos familiares como parte do processo natural do envelhecimento (14). Nesta fase é importante saber diferenciar os sintomas iniciais da DA, do

comprometimento cognitivo leve (*Mild Cognitive Impairment*), que se trata de uma condição em que as pessoas têm mais problemas de memória que outras pessoas da mesma idade e não experienciam a mesma severidade dos sintomas que as pessoas com Alzheimer sofrem (17).

Durante a fase pré-clínica ou inicial da DA, são prevalentes sintomas como: ansiedade aumentada, estados depressivos, apatia e abstinência (16). À medida que a doença progride, os doentes começam a apresentar sintomas mais severos como: dificuldade no planeamento e resolução de problemas, desafio em conseguir completar tarefas que lhes são familiares, problemas de orientação no tempo e espaço, assim como dificuldade em falar e escrever (2). Com isto, as alterações de comportamento são cada vez mais visíveis, a frustração e a angústia leva a que o doente se torne mais agressivo, agitado e com dificuldade em dormir, até ao ponto em que deixa por completo de conseguir realizar as tarefas básicas diárias (tomar banho, vestir, comer), tornando-os totalmente dependentes de terceiros (2).

O processo de evolução da doença pode ser dividido em 3 fases distintas: ligeira, moderada e grave. Cada uma reflete a evolução da doença e grau de dependência crescente do doente (14). A Tabela 1 esquematiza os sinais e sintomas mais comuns nas 3 fases.

**Tabela 1** - Tabela de progressão da doença (14)

Ligeira	Moderada	Grave
Problemas de memória	Alterações na área do cérebro que controla a linguagem, raciocínio e processamento sensorial	Sem capacidade de comunicar
Dificuldade em encontrar as palavras certas	Pensamento consciente reduzido	Dependente de terceiros para cuidados e atividades
Perder-se	Dificuldade em reconhecer familiares	Perda de peso
Repetir perguntas	Sem capacidade de aprender coisas novas	Convulsões, Infeções (pneumonia)
Lentidão na realização de tarefas diárias	Não saber lidar com novas situações	Dificuldade em deglutir
Poder de julgamento reduzido	Alterações comportamentais e psicológicas	Necessidade de supervisão 24 horas/dia
Mudanças de humor e personalidade		Morte

Uma vez que a DA é uma doença neurodegenerativa cujo tratamento farmacológico disponível ainda não é capaz de travar os danos causados nos neurónios, o diagnóstico da doença numa fase inicial é essencial. A família tem um papel muito importante na identificação desses

primeiros sinais, uma vez que tanto eles, como os doentes conseguem beneficiar de intervenção médica precoce e ter acesso aos cuidados apropriados, aliviando o stress causado pela identificação do problema num estado já avançado (14).

## **6. Fatores de Risco**

Uma vez que os tratamentos farmacológicos conhecidos se têm revelado ineficazes na cura da doença e apenas conseguem adiar o avanço dos sintomas mais graves da demência, reduzir alguns dos fatores de risco responsáveis pelo desenvolvimento do Alzheimer é uma estratégia fundamental para reduzir o número de indivíduos afetados (18).

O risco de desenvolvimento da DA é multifatorial (19), sendo que a causa e progressão da doença varia de pessoa para pessoa e é raramente devido a apenas um fator, mas sim devido a um conjunto de fatores de risco presentes (14). As estratégias mais eficazes passam então por atuar em diversos fatores de risco em simultâneo (18).

Os fatores de risco major associados ao desenvolvimento do Alzheimer esporádico são: a idade avançada (1 em 4 pessoas com mais de 85 anos têm demência (14)), história familiar, sexo (prevalência da doença mais elevada nas mulheres que nos homens (14)) e genes geneticamente suscetíveis (ex: ApoE). Todos estes fatores são considerados não alteráveis, uma vez que nenhuma alteração no comportamento do individuo ou cuidados médicos os conseguem modificar (18).

Existem, no entanto, uma série de fatores modificáveis que, quando tratados, se pensa conseguirem reduzir o risco de desenvolvimento da demência. Com base em estudos recentes, observou-se que a DM II está associada a um maior risco de desenvolvimento de alterações cognitivas e demência (14), não só através das vias vasculares, como através da interação com outros mecanismos biológicos relacionados com a Diabetes (18). Uma ligação entre a Diabetes e o risco de desenvolvimento de demência é definitivamente forte, no entanto ainda não totalmente conclusiva (2).

Outro grupo de fatores de risco a ter em atenção são os associados ao sistema cardiovascular. A ideia de que a saúde do cérebro está intimamente ligada a um coração e vasos sanguíneos saudáveis, tem ganho cada vez mais força. Isto porque o cérebro é nutrido por uma das redes sanguíneas mais rica do corpo, e só um coração saudável consegue assegurar que haja um bombeamento correto de sangue, rico em oxigénio e nutrientes, necessário para um bom funcionamento do cérebro (2).

Também tem sido muito estudada a relação entre a obesidade e risco de desenvolver Alzheimer. Entre os estudos realizados, analisou-se a relação entre um IMC elevado e o risco de



desenvolver a demência, em indivíduos com idade média de 36 anos (5). Os resultados deste estudo revelaram que um IMC elevado durante a idade adulta é um forte indicador para o aparecimento da doença de Alzheimer. Foi ainda realizado um estudo cohorte (n=9844) em pessoas com valor de colesterol acima dos 240 mg/dl, durante a vida adulta, cujos resultados revelaram um risco elevado em desenvolver Alzheimer em 57% dessas pessoas, após os 30 anos, por comparação com pessoas com níveis de colesterol menores que 200 mg/dl (20). No entanto, estes aspetos epidemiológicos não permitem entender o que leva realmente ao declínio cognitivo em pessoas com excesso de peso. São os estudos experimentais que permitem obter uma análise exata e motivos que justifiquem o facto da obesidade levar à ocorrência das alterações cognitivas (5). Neste sentido, o ponto chave está no processo inflamatório crónico, criado a partir do tecido adiposo de indivíduos obesos e capaz de secretar citocinas e proteínas inflamatórias. Isto leva a que haja um aumento dos mediadores inflamatórios sistémicos, que vão interagir com o SNC e induzir um estado ativado ou pré ativado da micróglia responsável por levar a dano e morte dos neurónios de áreas encefálicas relacionadas com a cognição (5). Com isto, a longo prazo são observadas algumas das alterações visíveis quando se iniciam os primeiros sintomas do Alzheimer (5).

Além dos estudos que associam a obesidade como um fator indutor do declínio cognitivo, também tem sido estudado o estado de magreza excessiva e o facto desta estar associada a diversas comorbilidades como: risco aumentado de infeção, dificuldade na cicatrização de feridas, dificuldade respiratória e cardíaca, entre outras (5). O estado de desnutrição está associado a um desequilíbrio na ingestão de alimentos, vitaminas e minerais (associadas a alterações das funções cognitivas), aumento do stress oxidativo e consequentes lesões encefálicas, disfunção mitocondrial e outras alterações que têm sido associadas aos estadios iniciais da doença de Alzheimer (5).

Existem ainda outros fatores de risco cardiovasculares que se pensa terem ligação com o aparecimento da demência. Um estudo cohorte realizado com base numa população que incluiu um grupo de pessoas diagnosticadas com DA e um grupo controlo não diagnosticado com a demência, considerou que doentes que tenham sofrido um acidente vascular cerebral apresentavam um risco acrescido de vir a desenvolver a doença de Alzheimer, e que essa predisposição é ainda mais forte quando na presença de outros fatores de risco, como Diabetes e Hipertensão (21). Será por isso importante a intervenção e cuidados médicos na presença de risco cardiovascular, uma vez que os fatores que protegem o coração, protegem o cérebro.

É possível atuar ainda na prevenção de fatores de risco associados ao estilo de vida. Estudos efetuados revelaram fortemente que fumar ativamente aumenta o risco de declínio cognitivo e

aparecimento da demência (18). Também a prática de exercício físico regular, mesmo que ligeira, está associada a grandes melhorias da função cognitiva na população idosa, e ainda mais quando associada a uma dieta equilibrada (18). Resultados obtidos a partir de estudos epidemiológicos, sugerem que a adesão a uma dieta com baixo índice glicêmico, elevado consumo de ácidos gordos polinsaturados ômega-3 e restrição calórica, está associada a um atraso no aparecimento dos sintomas da demência, assim como à redução da carga do biomarcador da doença de Alzheimer (22). São provas, no entanto, ainda pouco claras e com necessidade de maior pesquisa.

## **7. O Alzheimer como doença integrada no grupo de doenças nutricionais**

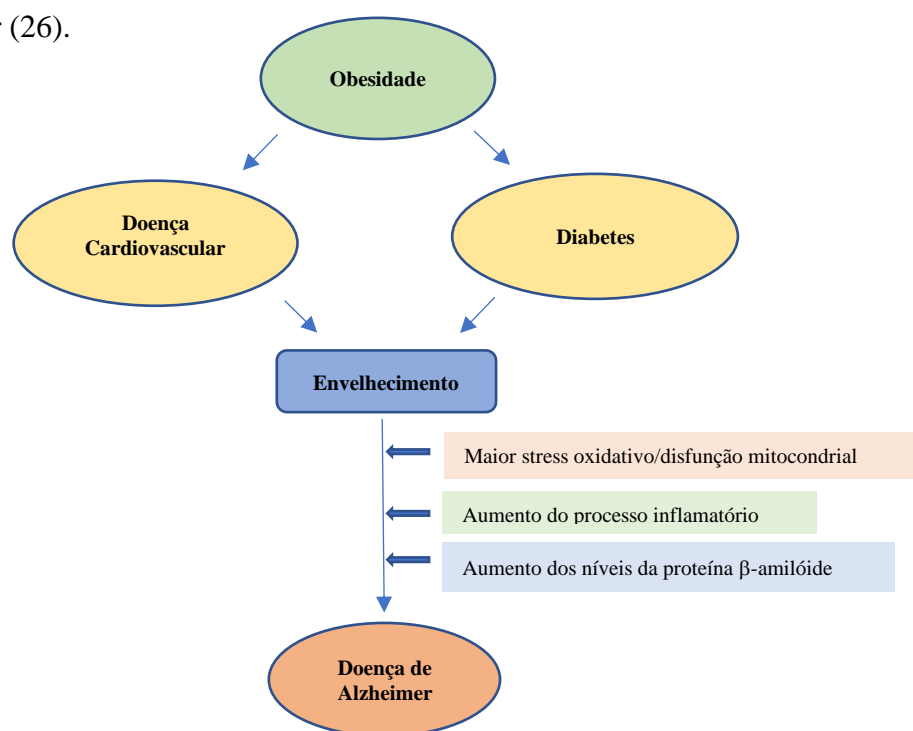
A Organização Mundial de Saúde define uma doença nutricional, como uma doença originada por ingestão reduzida de determinados alimentos, ou pelo aporte reduzido de certos nutrientes (devido à dificuldade do corpo em absorver e usar esses nutrientes), ou então pelo consumo excessivo de alimentos (23).

Tal definição resulta bem para descrever condições de saúde como a obesidade ou a visão dificultada por níveis baixos de vitamina A, mas tal não acontece com a doença de Alzheimer (24). Diversos estudos, nomeadamente epidemiológicos, que têm vindo a ser feitos, mostram como a nutrição tem um papel promissor na prevenção da demência apesar de alguns resultados ainda pouco concretos (pelo número reduzido de investigações e dificuldades na execução) (25). Isto porque, em primeiro lugar, o Alzheimer tem uma longa fase assintomática onde decorrem diferentes alterações fisiológicas e nutricionais, antes dos sintomas iniciais e diagnóstico efetivo da demência. E em segundo lugar, porque existe uma dificuldade em relacionar a doença a distúrbios nutricionais, uma vez que os doentes com esta demência muitas vezes apresentam outras comorbilidades que podem influenciar ou ser influenciadas pelo seu estado nutricional (24).

De referir também que os níveis de um nutriente não podem ser analisados de forma isolada, uma vez que os níveis de outros nutrientes podem estar a ser alterados por mecanismos compensatórios. O que significa que no estudo do desenvolvimento da demência será necessário fazer a distinção entre “causa” e “efeito”, e quantificar o estado nutricional em termos de “deficiência” ou “insuficiência”. Tal não se refere à quantidade de alimentos ingerida diariamente, uma vez que o estado nutricional pode estar a ser influenciado pelo processo patológico da doença, como a perda das sinapses (24).

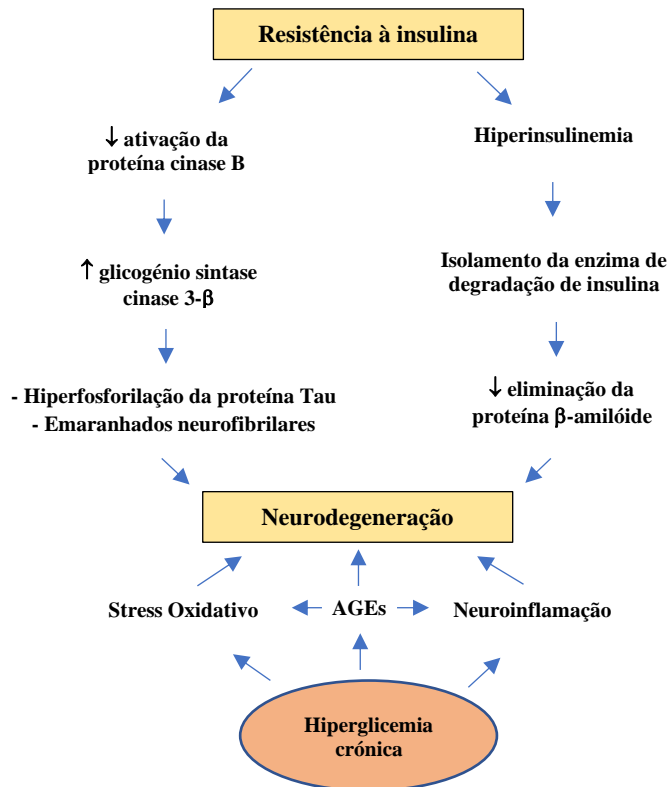
Num estudo mais recente, publicado na “Biochimica et Biophysica Acta”, foram analisadas as vias neurodegenerativa comuns entre a obesidade, Diabetes e Alzheimer. Tal como já foi referido, a Diabetes e a obesidade são dois fatores de risco modificáveis da doença de Alzheimer, tendo-se identificado em diferentes estudos a sobreposição de diversos mecanismos neurodegenerativos comuns entre eles e a demência.

No caso da Diabetes, apesar das intervenções farmacológicas existentes permitirem que os riscos associados à doença sejam menores para o doente, são as vias neurodegenerativas silenciosas, que acabam por contribuir para o declínio cognitivo e comprometimento da qualidade de vida do doente. A Fig. 2 mostra-nos resumidamente como a obesidade e a Diabetes em combinação com a idade, contribuem para a suscetibilidade de uma pessoa vir a ter Alzheimer (26).



**Figura 2** - O risco de desenvolvimento de Alzheimer nos idosos está aumentado devido a outras comorbilidades associadas ao envelhecimento. Adaptado de (26).

De entre os estudos mais importantes realizados observou-se que níveis elevados de HbA<sub>1c</sub> estão associados a um declínio na função cognitiva (27). No entanto, se se fizer uma intervenção com base no controlo glicémico, este deverá ser feito de forma moderada, principalmente nos idosos. Isto porque “A Sociedade Americana dos Geriátricos” não recomenda níveis de HbA<sub>1c</sub> abaixo de 8%, devido às complicações associadas aos episódios hipoglicémicos (26). A Fig.3 mostra-nos alguns dos processos patológicos que acontecem no cérebro diabético e que se assemelham com os que ocorrem na fase inicial do Alzheimer.



**Figura 3** – Processo patológico da resistência à insulina até à neurodegeneração. Adaptado de (26).

Também a obesidade, quando associada a uma dieta altamente calórica, leva à circulação de ácidos gordos livres na circulação sanguínea e a um processo inflamatório crónico com um papel significativo na resistência à insulina. De entre os estudos realizados verificou-se que ocorre um *uptake* e acumulação de ácidos gordos saturados no cérebro em indivíduos com Síndrome Metabólica, que por sua vez promovem a patogénese da demência. O mecanismo envolvido parece estar associado à ativação do sistema imunitário, uma vez que os ácidos gordos saturados atuam através dos recetores TLR4, uma proteína que deteta lipopolissacáridos. A ativação dos TLR4 leva à produção de citocinas nos astrócitos (26). O que estes estudos sugerem é que os ácidos gordos saturados podem influenciar diretamente a ativação da glia no cérebro ao atravessarem a barreira hematoencefálica, e que este será provavelmente um dos meios pela qual a obesidade contribui para o declínio cognitivo (28). Também foram reportados níveis elevados da proteína Tau em ratinhos diabéticos e com Alzheimer, independentemente do seu estado metabólico (28).

Portanto, os estudos feitos até ao momento sugerem-nos que uma boa intervenção passa por controlar os fatores de risco modificáveis, preferencialmente numa idade média e não nos mais velhos. No que toca a cuidados alimentares, o foco não deverá ser feito só na suplementação com base em um único nutriente, uma vez que acaba por ser uma abordagem fraca tendo em conta a interação complexa entre os vários nutrientes que atuam no combate às doenças

crônicas, como o Alzheimer. Acredita-se que estudar padrões alimentares, dietas específicas, acaba por nos fornecer dados mais concretos à cerca do desenvolvimento e prevenção da demência (29).

## **8. Nutrientes e Compostos para a saúde do cérebro**

### **8.1 Vitaminas**

Dado que o Alzheimer ainda não tem cura em vista e a terapêutica farmacológica não consegue evitar o seu aparecimento, a principal estratégia de intervenção tem sido direcionada para a dieta e exercício físico (30).

Numa meta-análise efetuada com uma correção por meta-regressão, devido a diferenças na média de idades de uma população com Alzheimer (31), verificou-se a presença de níveis reduzidos de folato, vitamina B12, C e E, por comparação com uma população controlo. Isto permitiu verificar que as vitaminas e outros nutrientes, têm um papel de elevada importância no tratamento e controlo da demência (30). A verdade é que componentes do Sistema Nervoso Central, como a dopamina e a noradrenalina, estão dependentes de nutrientes essenciais como a vitamina B2, B6 e B12, vitamina C e ácido fólico (25).

De acordo com McCann e Ames (32), o défice de determinados micronutrientes leva ao aceleração do processo de envelhecimento, cancro e por sua vez, destruição dos neurónios, contribuindo para o progresso do declínio cognitivo com o avançar da idade (14).

Recentemente, têm sido realizados diversos estudos relativamente à utilização da suplementação vitamínica como adjuvante da terapêutica, sendo que os resultados são cada vez mais promissores (33).

No caso da vitamina A, trata-se de uma vitamina multifatorial com ação no crescimento e desenvolvimento embrionário, assim como na manutenção do sistema imunitário, reprodução e bom funcionamento do cérebro adulto (30). Os níveis de vitamina A quando reduzidos, consistem num fator de risco para a doença de Alzheimer, visto que um grande número de genes com ação na demência, são preservados no sistema imunitário pela vitamina A (33).

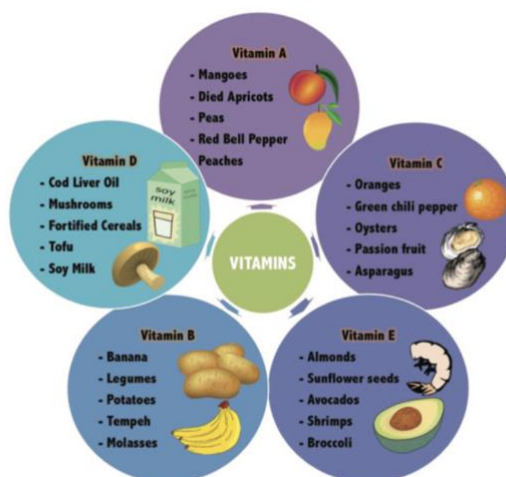
A forma mais útil da vitamina A é o retinol, que por sua vez é convertido no organismo em ácido retinóico e retinal. Verificou-se que na doença de Alzheimer, o transporte de ácido retinóico do intestino para os tecidos alvo (ex: cérebro), está comprometido. A adicionar a estas evidências, também se verifica que a enzima responsável pela síntese de ácido retinóico, a retinaldeído desidrogenase, está aumentada na demência, o que vem dar força à teoria de que os doentes com Alzheimer possuem níveis baixos de ácido retinóico (33).

Já a vitamina B possui um papel importante na regulação dos níveis da homocisteína, e na manutenção da saúde cardiovascular e neuronal (33).

Apesar de limitados, os estudos realizados têm sido feitos com foco na vitamina B6, B12 e folato, devido ao papel relevante que têm no metabolismo da homocisteína (25). O que se verificou foi que tanto o conjunto de vitaminas B, como o folato, estão associados à saúde neuronal, com atividade nas suas vias metabólicas, e que um défice destas vitaminas pode levar ao aumento dos níveis de homocisteína (25). Diversos estudos realizados revelaram uma evidente associação entre a ingestão de vitaminas do complexo B e um menor risco de demência, e que níveis elevados de homocisteína e baixos de vitamina B12, estão associados a um maior risco de demência (25).

Também a vitamina B3, nicotinamida, tem sido alvo de vários estudos pelo seu papel no metabolismo energético das células, no stress oxidativo e na modulação de vias que atuam na morte e sobrevivência das células (34). De entre os estudos realizados, foi demonstrado como o tratamento com vitamina B3 melhora o desempenho cognitivo e enfraquece as placas  $\beta$ -amilóide e proteína tau hiperfosforilada, no córtex e hipocampo de ratinhos com Alzheimer (30). Deste modo, acredita-se que a nicotinamida tem um papel relevante no desenvolvimento da terapia da doença de Alzheimer (30).

A vitamina C, ou ácido ascórbico, é um antioxidante com um papel importante na prevenção da peroxidação lipídica em sistemas biológicos, assim como na defesa contra radicais livres no sangue (30). Tem ainda um papel essencial na síntese de neurotransmissores como a dopamina e noradrenalina e na proteção dos neurónios contra o stress oxidativo (14). O estudo da relação entre a doença de Alzheimer e a vitamina C tem sido feita com base em ensaios clínicos com grandes populações. O que se tem conseguido observar é que os níveis plasmáticos de vitamina C estão reduzidos em doentes com demência, isto é, em doenças neurodegenerativas com evidências de elevado stress oxidativo, há um grande consumo da vitamina C disponível no cérebro, o que leva à sua oxidação e por sua vez, a um aumento do número de espécies reativas de oxigénio, deixando a vitamina C indisponível para atuar no metabolismo neuronal (30). A manutenção dos níveis desta vitamina parece de alguma forma benéfica na prevenção e atraso da progressão da demência (33). A figura 4 resume algumas fontes alimentares das vitaminas de A a E.



**Figura 4** - Fontes alimentares das vitaminas A-E (30)

A vitamina D é uma hormona esteróide importante na proteção do SNC e na regulação do metabolismo dos ossos (35). Níveis reduzidos desta vitamina contribuem para uma diminuição da densidade óssea, desenvolvimento de algumas formas de cancro e défice cognitivo em adultos jovens e idosos (30). A falta desta vitamina também tem sido muito associada ao comprometimento cognitivo e progressão para Alzheimer. Além disso, também tem sido associada à atrofia cerebral devido à inflamação dos recetores da vitamina D (30). Um estudo realizado demonstrou que o uso de suplementos de vitamina D3 (forma ativa da vitamina D), melhora a cognição e memória em doentes com Alzheimer moderado e a receber tratamento com Memantina (33). O que se observa é um efeito protetor sinérgico da Memantina com a vitamina D e que pode representar uma nova terapêutica no tratamento do Alzheimer (33). De referir ainda que a vitamina D afeta diversos mecanismos patogénicos da demência como: produção, clearance, fagocitose e degradação enzimática de péptidos  $\beta$ -amilóide (35).

A vitamina E é um potencial antioxidante, com papel importante no funcionamento dos neurónios, uma vez que faz parte da constituição da membrana dos mesmos (14). A forma ativa da vitamina E é o  $\alpha$ -tocoferol, e a base de estudo da relação com o Alzheimer. Evidências demonstram que o défice em vitamina E pode levar à destruição dos neurónios e consequentemente atrofia muscular (30). Num outro estudo foi possível verificar que a vitamina E tem a capacidade de suprimir a neurotoxicidade induzida pela proteína Tau e garantir a neuroprotecção contra o stress oxidativo induzido pelas placas  $\beta$ -amilóide (36). O efeito protetor é mais significativo quando a vitamina E é dada em conjunto com a vitamina C, selénio e flavonoides, uma vez que potenciam a ação contra os danos oxidativos que surgem com a demência (25).

Por fim, a vitamina K é uma vitamina lipofílica encontrada nas folhas verdes dos vegetais (fitoquinona – vitamina K1), conhecida pelo seu papel na cascata da coagulação. Foi feita uma revisão que conjugou diversos estudos onde foi possível observar o envolvimento da vitamina K no metabolismo do SNC e quando em níveis reduzidos, poderá estar relacionada com o aparecimento de distúrbios cognitivos (37). A vitamina K participa na ativação enzimática de duas proteínas específicas, a Gas-6 e a Proteína S, com atividade mitogénica e mielinizante, e de proteção neuronal em situações de isquémia, respetivamente (37). Além disso, é indutora da síntese de esfingolípidos (lípidos importantes da membrana de células do SNC), processo que está comprometido em doenças como o Alzheimer, contribuindo para o desenvolvimento do défice cognitivo (37). Os estudos realizados são, no entanto, poucos e com necessidade de maior aprofundamento.

## 8.2 $\beta$ -Carotenos

Os carotenóides são pigmentos naturais presentes em plantas, animais e microorganismos (ex: cor laranja da cenoura e vermelha do tomate). Os animais obtêm os carotenóides pela dieta, uma vez que não os conseguem sintetizar (38). Os carotenóides dividem-se em 2 grupos, de acordo com a sua polaridade: xantofilas e carotenos ( $\alpha$ -caroteno,  $\beta$ -caroteno e licopeno). O ser humano consome aproximadamente 40 carotenóides na dieta, obtidos de frutas e vegetais com diversas cores (verde, vermelho, laranja, amarelo) (38). A distribuição dos carotenóides pelos órgãos do corpo humano é ampla. O cérebro contém aproximadamente 16 carotenóides com a função de proteger contra o stress oxidativo associado a doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer (38).

Dado o seu papel neuroprotetor conhecido, têm sido feitos diversos estudos de modo a perceber os efeitos benéficos que os carotenóides podem ter na prevenção da demência. No caso da DA, observou-se que os carotenóides conseguem melhorar a disfunção mitocondrial, stress oxidativo, neuroinflamação, metabolismo lipídico comprometido, agregação das placas  $\beta$ -amilóide e neurotoxicidade (38). Um estudo caso-controlo, revelou a presença de baixos níveis de 6 carotenos ( $\alpha$ -caroteno,  $\beta$ -caroteno,  $\beta$ -criptoxantina, luteína, licopeno e zeoxantina), na doença de Alzheimer, quando comparado com indivíduos saudáveis (39). Noutros estudos, também foi demonstrado o benefício da utilização de suplementos de carotenóides em doentes com Alzheimer. Investigadores reportaram que a utilização de suplementos antioxidantes contendo astaxantina, e um complexo vitamínico com  $\alpha$ -tocoferol, ácido ascórbico e  $\beta$ -



caroteno, reduz a produção de placas  $\beta$ -amilóide e de espécies reativas de oxigénio em doentes com a demência (38).

### **8.3 Compostos Fenólicos – Curcumina**

A curcumina é uma especiaria muito usada na cozinha do Paquistão e Irão. Trata-se de um flavonóide enquadrado no grupo de polifenóis, cujas propriedades têm sido alvo de vários estudos clínicos e epidemiológicos na doença de Alzheimer (30). Numa análise feita, verificou-se que a distribuição da DA em pessoas entre os 70 e os 79 anos, na Índia, foi 4,4 vezes menor que num grupo de pessoas com a mesma faixa etária, nos Estados Unidos da América (30). De referir ainda que existem outros tipos de flavonóides com propriedades relevantes na terapêutica do Alzheimer, como por exemplo, o extrato polifenólico da semente da uva que revelou ser capaz de atenuar o desenvolvimento das proteínas Tau, típicas da demência, ou o mirtilo que contém uma combinação de 15 flavonoides capazes de restringir a formação de fibrilhas do péptido  $\beta$ -amilóide, assim como o stress oxidativo (30).

As placas  $\beta$ -amilóide são formadas pela clivagem da proteína precursora amiloide e pelas secretases  $\beta$  e  $\gamma$ . Num outro estudo relativo à curcumina, verificou-se que esta é capaz de reduzir os níveis da  $\beta$ -amilóide ao interferir com a maturação da proteína precursora amiloide (30). No entanto, a curcumina não consegue atuar eficazmente quando usada sozinha. Evidências demonstraram que a curcumina juntamente com a vitamina D, conseguem melhorar o sistema imunológico do cérebro, protegendo-o contra as placas  $\beta$ -amilóide. Desde modo, enquanto a curcumina aumenta a superfície de ligação das placas  $\beta$ -amilóide aos macrófagos, a vitamina D estimula a absorção das placas pelos macrófagos (40).

De referir também que as propriedades anti-inflamatórias da curcumina conseguem travar a inflamação gerada pela microglia ativada na demência, assim como pelo bloqueio da libertação de citocinas pró-inflamatórias (30).

#### **8.3.1 Antocianinas**

As antocianinas fazem parte do grupo dos flavonóides, que podem ser obtidos pela ingestão de alimentos como: ameixas, amoras, uvas, framboesas, maçãs, entre outros (29). No que toca ao seu papel na doença, as antocianinas revelaram ter um papel importante na redução do stress oxidativo associado à idade, na inibição da agregação das placas  $\beta$ -amilóide em oligómeros, e inibição da formação dos filamentos da proteína Tau (29).

Num estudo feito relativamente ao extrato da amoreira (que contem 8 antocianinas diferentes), foi demonstrada a capacidade em aliviar a lesão celular induzida pelas placas  $\beta$ -amilóide, assim como atrasar a progressão da demência através da regulação negativa do fator 1 de ativação da protease apoptótica, BACE2 e fosfodiesterase 1-fosfatidilinositol-4-5-bisfosfonato, com ação na doença de Alzheimer (41).

### **8.3.2 Cacau e produtos derivados do cacau**

O consumo de cacau, devido ao seu conteúdo em flavonóides, é conhecido pelo seu papel benéfico a nível cardiovascular (42). Ao longo dos anos têm sido realizados pequenos ensaios de curta duração, cujos resultados sugeriram um papel neuroprotetor associado ao consumo de produtos derivados do cacau (42).

Um estudo prospetivo que incluiu 531 pessoas com idade igual ou superior a 65 anos, com seguimento durante 48 meses, revelou que o consumo de chocolate está associado a uma redução do risco de declínio cognitivo (41%) (43). Os mecanismos propostos para explicar o papel benéfico do cacau vão desde: interações diretas com a sinalização celular que promove a neurogénese, função neuronal e conectividade celular, e ainda melhorar o fluxo sanguíneo cerebral e angiogénese. Estas evidências acabam por destacar a necessidade de mais ensaios bem delineados com vista à avaliação destes compostos (42).

### **8.3.3 Café**

O café é uma fonte rica em polifenóis, cujas evidências com base em estudos científicos, mais especificamente modelos animais com Alzheimer, revelaram ter capacidade de supressão das placas  $\beta$ -amilóide (42). Além disso é do conhecimento comum que a cafeína tem ação antioxidante e que consegue reforçar a memória a curto prazo e cognição nos humanos (42). Apesar das evidências do seu efeito a longo prazo ainda serem limitadas, os últimos estudos realizados sugeriram que o consumo de café com cafeína está associado a um menor risco de declínio cognitivo, em doentes idosos saudáveis e doentes com Alzheimer, podendo ser uma terapêutica promissora contra a demência (44).

Numa meta-análise de estudos prospetivos (n=34282), foi possível verificar uma associação inversa entre o consumo de café e o desenvolvimento de distúrbios cognitivos, ao ingerir 1 a 2 copos de café por dia (44). Igualmente, estudos epidemiológicos sugeriram que o consumo de café pode ser uma terapêutica eficaz contra o Alzheimer, no entanto, num estudo Mendeliano randomizado (n=17008 com demência e n=37154 controlo) ,com base numa meta-análise de

populações europeias, não foi possível verificar o benefício do café na prevenção do Alzheimer, já que não existem evidências a longo prazo do seu efeito na cognição e memória (44). Apesar dos resultados pouco promissores destes estudos a cafeína apresenta propriedades anti-inflamatórias bem definidas, incluindo a inibição da reatividade da microglia, atenuação dos mediadores pró-inflamatórios e redução da infiltração de células imunes na periferia (46). Por fim, de referir que estudos com base em modelos animais, revelaram que o conteúdo de cafeína no café tem um papel crítico na redução dos níveis plasmáticos da proteína  $\beta$ -amilóide, por comparação com o café sem cafeína (44).

## **8.4 Ácidos Gordos Ómega-3**

Os ácidos gordos ómega-3 são ácidos gordos polinsaturados essenciais ao organismo, mas que, no entanto, não conseguimos produzir, pelo que têm de ser obtidos a partir da alimentação. Dois dos ácidos gordos, o ácido eicosapentanóico (EPA) e o ácido docosaexanóico (DHA), podem ser encontradas em todas as células do corpo como parte da membrana celular, atuam na fluidez da membrana, função sináptica e atividade cognitiva (30).

O DHA é o ácido gordo mais abundante no cérebro, presente nas membranas lipídicas que circundam as células nervosas, principalmente nas junções celulares (30). Os níveis de DHA têm tendência a diminuir com a idade, tendo sido associados, em diferentes estudos, ao declínio cognitivo em pessoas idosas e em pessoas com Alzheimer (14).

De entre os estudos realizados, verificou-se que um consumo reduzido de DHA, ou níveis reduzidos deste ácido gordo a nível cerebral, estão associados a uma aceleração do declínio cognitivo e desenvolvimento de demência (14). Por exemplo, em estudos epidemiológicos foi possível observar que o consumo regular de óleo de peixe rico em ómega-3, está associado a uma diminuição da incidência da doença de Alzheimer (30). Também foi possível verificar que a suplementação diária de 900 mg de DHA, produziu melhorias significativas na cognição equivalentes a 7 anos em doentes com Alzheimer, em apenas 24 semanas, por comparação com um grupo placebo. No entanto, os que possuíam o alelo ApoE, falharam na resposta ao tratamento com ómega-3 (30). Esta poderá ser a base de estudos futuros, relativamente ao papel dos ácidos gordos ómega-3, na prevenção da demência.

## **8.5 Resveratrol**

O resveratrol pode ser obtido a partir das maçãs, amoras, amendoins e pele das uvas. É conhecido pelas suas propriedades neuroprotetoras, nomeadamente pela capacidade de

eliminação de radicais livres, supressão da atividade da glia, redução dos danos nas células neuronais através de enzimas específicas, entre outros (44). Os potenciais benefícios do resveratrol em relação à doença de Alzheimer, estão essencialmente associados com a capacidade de eliminação das placas  $\beta$ -amilóide através da via de sinalização AMP-fosfocinase, juntamente com a via lisossômica e autofágica (41). Num estudo recente, foi possível verificar que o resveratrol consegue afetar a neuroinflamação e a acumulação de placas  $\beta$ -amilóide em doentes com Alzheimer leve a moderado, além de melhorar a imunidade inata e a capacidade cognitiva em doentes com ApoE  $\epsilon 3/\epsilon 3$ , em comparação com doentes com ApoE  $\epsilon 3/\text{ApoE}\epsilon 4$  (44).

## **8.6 Ginkgo Biloba**

O ginkgo biloba é uma erva chinesa que tem sido alvo de vários estudos relativamente aos benefícios que pode ter na doença de Alzheimer (45). Contém na sua constituição o ginkgolído B, um antagonista do fator de ativação plaquetária e pensa-se também que possui propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, sendo capaz de proteger a membrana das células e regular a função neurotransmissora (30). Apesar dos estudos já realizados até a data, para comprovar o papel da planta no alívio dos sintomas cognitivos, serem muito poucos, uma meta-análise concluiu que a toma de 240 mg/dia de extrato de ginkgo biloba é capaz de estabilizar ou abrandar o declínio cognitivo e comportamental (25).

## **9. Alimentos recomendados para a saúde do cérebro**

### **9.1 Peixe e Marisco**

Estudos demonstraram que o consumo de peixe está associado a um menor risco de doença cardiovascular, respiratória e depressão (47). Também alguns estudos sugeriram que o consumo de peixe melhora a função cognitiva no decurso da vida, principalmente nos mais novos, isto porque os ácidos gordos do peixe são constituintes importantes para o bom funcionamento do cérebro e desenvolvimento neurocognitivo (47). Por este facto, a relação entre o consumo de peixe e menor risco de demência tem sido alvo de grande interesse por parte dos investigadores (47). O “Framingham Heart Study” é um estudo prospetivo realizado nos Estados Unidos, que acompanhou durante 9 anos 899 homens e mulheres saudáveis (no início do estudo), com média de idade de 76 anos, para analisar o desenvolvimento de demências como a DA (48). Os resultados deste estudo permitiram verificar que um maior consumo de peixe estaria associado

a níveis mais altos de DHA no plasma, podendo levar a uma diminuição do risco de Alzheimer e de outras causas de demência (14). Foi ainda realizado um estudo para analisar o benefício do consumo de peixes gordos na DA, demência vascular e em indivíduos com o alelo ApoE4  $\epsilon$ 4, na população do “Cardiovascular Health Cognition Study”(49). Este estudo é auxiliar do “Cardiovascular Health Study” e incluiu indivíduos com demência, comprometimento cognitivo leve, Alzheimer, demência vascular, ou ambos; tendo sido possível concluir que o consumo de peixes gordos mais de 2 vezes por semana, diminui o risco de Alzheimer (35-45%) e outras demências em pessoas sem o alelo ApoE4  $\epsilon$ 4 (49).

Apesar dos diversos estudos que descrevem o benefício do consumo diário de peixe na prevenção da demência, os dados obtidos ainda são pouco claros, mas promissores na prevenção da demência.

## 9.2 Alho

Em alguns modelos animais de ratinhos, o extrato de alho revelou ter algumas propriedades antioxidantes e de proteção contra os efeitos neurotóxicos induzidos pelas placas  $\beta$ -amilóide (42). A alicina do extrato de alho, é um composto organossulfurado que inibe as enzimas colinesterase e os níveis de acetilcolina no cérebro *in vitro* (42).

Estudos *in vivo* recentes reportaram uma redução na fosforilação da proteína Tau, alcançado pelo tratamento com extratos de alho envelhecidos (durante 20 meses pelo menos), através da supressão da atividade da GSK-3 $\beta$  (50). É também reportado que a alicina do extrato de alho evita e melhora o comprometimento cognitivo a nível da memória e aprendizagem, em modelos de ratinhos com Alzheimer (50). Além disso, a alicina melhorou a atividade mitocondrial e diminuiu o estado oxidativo, através das vias de sinalização JN $\kappa$ /c-JUN, nos modelos de ratinhos com Alzheimer (50).

## 9.3 Legumes e Frutas

O consumo de frutas e legumes tem sido associado a uma diminuição do risco de demência, nomeadamente de Alzheimer, em mulheres (14). No *Chicago Health and Aging Project* (um estudo cohorte com base na comunidade idosa do Sul de Chicago, envolvendo aproximadamente 5000 indivíduos) (51) e no *Nurses Health Study* (um estudo prospetivo, nos Estados Unidos, com dados de mais de 13000 mulheres (52)), o consumo de 6 ou mais porções de legumes de folha verde revelaram ter uma forte relação na redução do declínio cognitivo

(14). Portanto, os alimentos incluídos no grupo de leguminosas, frutas e hortícolas, fazem parte de um padrão alimentar que atua na diminuição do risco cardiovascular, no excesso de peso e Diabetes, o que por sua vez diminui o risco de problemas a nível cerebral (14).

## 9.4 Azeite Virgem Extra

Considerando que existe uma grande falha na terapêutica existente para o Alzheimer (nomeadamente para ação nas placas  $\beta$ -amilóide e proteína Tau), e a importância dos fatores vasculares na patogénese de doenças neurodegenerativas, considera-se importante uma revisão dos fatores protetores fisiológicos da doença de Alzheimer (53). O azeite virgem extra possui compostos fenólicos com fortes propriedades antioxidantes no tecido cerebral, úteis na prevenção e tratamento de doenças neurodegenerativas. A utilização do azeite na prevenção e tratamento da doença, tem origem em evidências registadas nos últimos 30 anos que reforçam o papel crítico dos fatores vasculares na patogénese da doença de Alzheimer (53). Estes dados concluíram que pelo menos 1/3 de todos os novos casos de Alzheimer podem ser prevenidos através de um cuidado precoce e adequado de fatores de risco cardiovascular (ex: hipertensão, dislipidemia, tabaco, Diabetes, obesidade, apneia do sono) (53). O *Framingham Heart Study* descreveu que se se tiver um melhor controlo dos fatores de risco cardiovascular, melhor será o controlo da incidência da demência (54).

A oleuropeína e o hidroxitirosol são compostos fenólicos com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, presentes nas azeitonas e consequentemente no azeite, e são sequestradores diretos de radicais livres. O oleocantal também é um composto fenólico natural com atividade semelhante ao ibuprofeno, e é um forte inibidor das ciclooxygenases (53).

Relativamente ao seu papel na doença de Alzheimer, a oleuropeína tem efeitos protetores contra a deposição de placas  $\beta$ -amilóide, em ratinhos Tg CRND8 e protege contra a toxicidade neuronal (55). Num estudo realizado em modelos de ratinhos idosos, verificou-se que a alimentação crónica com azeite virgem extra, melhorou os parâmetros bioquímicos cerebrais, coordenação motora e memória, para níveis semelhantes aos de ratinhos mais novos, através do controlo do stress oxidativo, ativação da glutathione redutase e potenciando a superóxido dismutase (56). Como se pode ver, o azeite virgem extra e os seus compostos fenólicos têm vários efeitos em modelos animais *in vitro*, com Alzheimer, e dado a eficácia do mesmo contra a doença vascular e o seu valor nutricional, conclui-se que existe necessidade de testar o azeite em ensaios clínicos mais aprofundados (53).

## **10. Oligoelementos**

### **10.1 Selênio**

O selênio é um componente das selenoproteínas com um papel importante na função normal do cérebro. Além disso, este oligoelemento é um modelador das funções cerebrais através dos efeitos anti-inflamatório e antioxidante que possui (29). As suas principais fontes alimentares são os alimentos de origem animal, nomeadamente: frutos do mar e miudezas. No que toca ao seu papel na patologia do Alzheimer, foram feitos diversos estudos em animais que revelaram os seus efeitos na saúde do cérebro e capacidade em reduzir os danos causados pela doença (45). Estas descobertas levaram à realização de um dos maiores ensaios preventivos da demência alguma vez feito, com base na terapia antioxidante, o “PreADVise” (Prevenção da Doença de Alzheimer pela Vitamina E e pelo Selênio), cujos resultados, por sua vez, não permitiram concluir acerca dos benefícios a longo prazo da utilização destes suplementos antioxidantes na demência (57).

### **10.2 Manganês**

Foi descoberto que a homeostase alterada de alguns elementos metálicos poderá estar relacionada com a progressão da doença de Alzheimer, tanto que estudos recentes indicaram que esta patologia está associada a um desequilíbrio de alguns elementos. O manganês está presente nos minerais do solo e na alimentação (ex: cereais integrais, leguminosas e hortaliças), sendo um oligoelemento essencial para a saúde humana (58). Ao nível do Sistema Nervoso Central, o manganês tem um papel importante em diversas proteínas e enzimas (piruvato carboxilase e superóxido dismutase mitocondrial) que atuam em diversos processos enzimáticos como: defesa antioxidante, metabolismo energético e função imunitária (58). Numa análise realizada recentemente, verificou-se que o manganês está potencialmente envolvido com a progressão da doença de Alzheimer. O que se verificou é que os doentes com demência têm um metabolismo do manganês desregulado, e uma disfunção no sistema de eliminação da superóxido dismutase dependente do manganês, associado à formação das placas  $\beta$ -amilóide (58). Apesar dos resultados do estudo não serem conclusivos, foi possível verificar que o défice em manganês pode ser um potencial fator de risco para a doença de Alzheimer, e que uma intervenção com base no manganês poderá ser uma forma possível de atuar na prevenção da demência (58).

### 10.3 Magnésio

O magnésio é o segundo catião intracelular mais abundante, depois do potássio, e o quarto elemento mais abundante no cérebro. Os alimentos ricos em magnésio são principalmente as sementes de linhaça, amêndoas, amendoins, aveia e castanhas. É responsável por funções muito importantes na estrutura e função do corpo humano, nomeadamente na produção de proteínas e no bom funcionamento do SNC (59). Um défice deste elemento mostrou estar associado à doença de Alzheimer (29), nomeadamente devido ao papel modulatório da proteína precursora amilóide, hiperfosforilação da proteína Tau e aumento da secreção e deposição das placas  $\beta$ -amilóide. Portanto, níveis reduzidos de magnésio levam a um aumento do stress oxidativo, que por sua vez gera distúrbios no metabolismo oxidativo, deixando o cérebro suscetível a danos por acumulação dos péptidos neurotóxicos, como as placas  $\beta$ -amilóide (59).

É importante ver que os distúrbios alimentares são muito comuns não só nos doentes com Alzheimer, como no geral na população idosa, sendo uma das formas possíveis para o aparecimento de níveis baixos de magnésio (59). Apesar de se ter verificado que suplementos de magnésio conseguem melhorar as funções de aprendizagem e memória em doentes com demência, são necessários mais estudos que comprovem o papel deste elemento na doença (29).

### 10.4 Zinco

O zinco é um elemento que tem que ser obtido via suplementação (2,5-10 mg/dia) (13), nomeadamente a partir de fontes animais como a carne vermelha e de aves. Um dos papéis mais importantes deste elemento está associado com a biossíntese de proteínas, faz parte do grupo prostético de algumas enzimas (ex: fosfolipase C), e tem ainda atividade antioxidante capaz de influenciar o controlo da apoptose e de outros processos (13).

Relativamente ao seu papel no processo neurodegenerativo, o zinco tem um papel essencial no bom funcionamento do cérebro, sendo que na forma  $Zn^{2+}$  é capaz de influenciar a atividade dos recetores NMDA e AMPA glutamato (13). De acordo com dados de estudos feitos, um desequilíbrio na homeostase do zinco, tem repercussões na via da proteína precursora amilóide (PPA), originando as placas  $\beta$ -amilóide. Existem algumas evidências a suportar esta informação, nomeadamente o facto do zinco influenciar a expressão da PPA, cuja transição anormal da conformação, direciona o processo proteolítico para a via amiloidogénica (13).

Relativamente ao desenvolvimento da proteína Tau, um facto que levou a que decorresse uma investigação mais detalhada, foi a presença de níveis anormalmente altos de zinco nos emaranhados neurofibrilares (NFT) (13). O papel do zinco nestes emaranhados pode ser



atribuído a vários mecanismos como: indução da hiperfosforilação da Tau, através da ativação de cinases e fosfatases inibitórias. Este mecanismo explica a possível contribuição do zinco na toxicidade da Tau (13). O outro facto tem por base uma ligação Tau-zinco com carácter tóxico, que diminui após remoção do metal (13). É importante perceber a importância do balanço dos metais no bom funcionamento do corpo, uma vez que quando esse balanço é interrompido surgem problemas a nível neuronal que podem levar ao aparecimento de demências como o Alzheimer.

## **10.5 Cobre**

O cobre é um elemento essencial para a saúde do corpo, podendo ser obtido de determinados alimentos como: fígado, caju e avelãs. Verificou-se que os possíveis distúrbios no metabolismo do cobre poderão ter uma associação com a fisiopatologia da demência e que portanto, doentes que tenham um metabolismo anormal deste elemento poderão beneficiar de uma dieta pobre em cobre, para uma diminuição do risco de Alzheimer (14). Em estudos recentes, verificou-se a existência de uma possível ligação entre o teor de cobre e o colesterol, sendo que, um aporte elevado de cobre, gorduras saturadas e trans poderá estar associado a uma aceleração do declínio cognitivo (14).

No *Chicago Health and Aging Project*, foi possível observar que indivíduos que consumiam elevadas quantidades de gordura saturada e cobre, possuíam um declínio cognitivo equivalente a 19 anos adicionais de envelhecimento (14). Fica claro que para pessoas com predisposição genética a alterações no metabolismo do cobre, será benéfica uma dieta pobre em alimentos ricos em cobre e gorduras (14).

## **11. Padrões alimentares**

### **11.1 Dieta Mediterrânea vs Dieta Ocidental**

A mortalidade devido a doenças crónicas tem crescido continuamente por todo o mundo. Por outro lado, também a morbilidade e degradação da qualidade de vida têm vindo a aumentar constantemente em associação com o desenvolvimento das doenças mais comuns como, as doenças neurodegenerativas, cancro e diabetes (60). As doenças crónicas são visíveis principalmente nas populações mais envelhecidas, deste modo, o forte envelhecimento que se tem vindo a observar na população mundial, nos últimos 150 anos, é um fator fundamental para explicar o forte aparecimento destas doenças nos últimos anos (60). A contribuir para este cenário, tem-se observado diversas alterações no estilo de vida da população, nomeadamente a

adoção de um estilo de vida sedentário, com pouca prática de exercício físico, uma dieta altamente desequilibrado e adoção de alguns vícios como o álcool e o tabaco, que no seu conjunto contribuem para o aparecimento de condições como: obesidade, Diabetes, Dislipidemia e hipertensão (associados ao desenvolvimento de demências como o Alzheimer) (60). Deste modo, tem sido cada vez maior a preocupação por parte dos investigadores em encontrar estratégias de prevenção contra a progressão e desenvolvimento de demências. Uma das ideias que tem gerado maior interesse passa por atuar em fatores de vida modificáveis, como a nutrição (61). Mais especificamente, um interesse em padrões alimentares saudáveis que têm em consideração o efeito sinérgico de alimentos e nutrientes consumidos em conjunto (61).

A dieta mediterrânea tem sido uma das mais estudadas devido às suas propriedades benéficas na saúde dos indivíduos (61). Trata-se de um padrão alimentar típico dos países do Mediterrâneo, baseado essencialmente no consumo de frutas, vegetais, legumes e cereais, azeite, como fonte principal de gordura adicionada, quantidades moderadas de peixe, pouco ou moderado consumo de laticínios, baixo consumo de carnes vermelhas e de aves, uso de condimentos e especiarias para tempero, em substituição do sal, e consumo moderado de vinho às refeições (61). Não há dúvida que este padrão alimentar tem sido dos mais estudados, devido à grande quantidade de evidências que reforçam o seu potencial efeito protetor contra o declínio cognitivo e demência, mesmo apesar das inconsistências de dados reportados (62). Apesar de ser recente a associação entre a dieta Mediterrânea e a saúde cognitiva, este padrão alimentar fornece uma série de alimentos e nutrientes que, de modo isolado, têm sido alvo de estudos cujos resultados reforçam a sua contribuição no atraso do declínio cognitivo associado à idade (61). O impacto positivo dos nutrientes da dieta, podem ser obtidos por diferentes mecanismos. Por exemplo, o peixe que fornece ácidos gordos ómega-3 poliinsaturados de cadeia longa, apresenta propriedades anti-inflamatórias que podem ser obtidas a partir dos seus derivados: eicosanóides e docosanóides (61). Esta dieta fornece também diversos alimentos e nutrientes ricos em antioxidantes como algumas vitaminas, frutas e vegetais que contribuem para a redução do stress oxidativo e peroxidação lipídica (61). Uma meta-análise de estudos cohorte longitudinais avaliou os efeitos da dieta mediterrânea no desenvolvimento cognitivo, verificando-se que uma maior adesão a este estilo nutricional saudável, está associado a uma redução significativa na incidência de Alzheimer e declínio cognitivo (60). Esta meta-análise inclui coortes de Nova Iorque, França e Austrália, verificando-se que os participantes com maior adesão à dieta, reduziram em 33% o risco de vir a sofrer de uma demência, quando comparados com o grupo com menor adesão à dieta (60). O ensaio “Prevención com Dieta

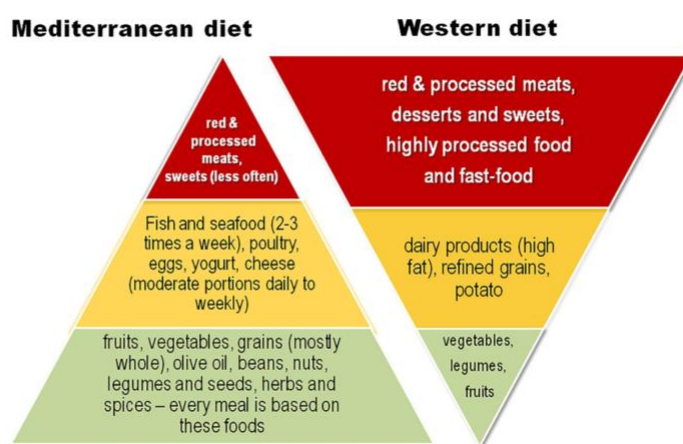
Mediterrânea” ou PREDIMED, é um dos ensaios randomizados mais influente alguma vez feito. Numa sub-análise deste estudo, foi reportado que uma intervenção com base na dieta mediterrânea e azeite virgem extra ou nozes, está associada a uma melhor função cognitiva, por comparação com uma dieta com baixo teor em gordura (60). Já o estudo ATTICA, realizado na província de Attica, em Nova Iorque, e que tem por base diversas pesquisas na área da saúde e nutrição, apresentou resultados (após 10 anos de seguimento), que revelaram uma redução nos níveis de IL-6, TNF- $\alpha$ , PCR e oxilipoproteínas de baixa densidade, quando há uma boa adesão à dieta mediterrânea (22).

Também têm sido estudadas outros tipos de dietas, devido aos seus potenciais efeitos terapêuticos. A dieta DASH, ou *Diet Approach to Stop Hypertension*, é uma dieta eficaz no controlo da hipertensão. Tem por base o baixo consumo de gorduras saturadas, carnes vermelhas e processadas, e favorece o consumo de frutas e vegetais, laticínios com pouca gordura e cereais integrais (22). Com isto, esta dieta fornece potássio, cálcio, magnésio e fibras, e menos sódio, cereais refinados e gorduras saturadas (22). O consumo de alimentos com propriedades antioxidantes contribui para um aumento da capacidade antioxidante e redução da inflamação, deste modo, é uma boa alternativa na prevenção da doença de Alzheimer (22).

A dieta MIND (*Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay*) é uma combinação da dieta mediterrânea e da dieta DASH, criada com o intuito de preservar a saúde do cérebro. É constituída por um grupo de alimentos saudáveis como: vegetais, nozes, frutas, feijão, cereais integrais, carnes brancas, peixe, azeite e vinho em quantidades moderadas; deixando de fora as carnes vermelhas, manteiga, margarina, queijo, doces e fritos (22). O papel desta dieta na prevenção da demência, está associada ao elevado consumo de ácidos gordos ómega-3 (pelo peixe), levando à diminuição das placas  $\beta$ -amilóide, stress oxidativo e inflamação (22). Apesar dos resultados promissores destas duas dietas, os resultados obtidos e a adesão ao estilo alimentar é mais promissor no que toca à dieta mediterrânea (62). No entanto, a adesão à dieta mediterrânea tem diminuído muito na última década, como consequência de diversos fatores, como: economia, alterações socioculturais e do estilo de vida (63). O acesso fácil a comida altamente processada, principalmente nas sociedades ocidentais, mudou completamente o comportamento alimentar da população a nível mundial, uma vez que favorece o consumo de comida rica em açúcares e gorduras saturadas (63).

A dieta ocidental faz parte do grupo de dietas pouco saudáveis, sendo caracterizada pelo elevado consumo de gorduras saturadas, colesterol, sódio, alimentos processados, farinhas refinadas e hidratos de carbono simples (22). Em estudos realizados observou-se que a dieta ocidental leva ao aparecimento de doenças inflamatórias como: a obesidade, síndrome

metabólico e doença cardiovascular (22). Por conseguinte, observou-se também que a dieta ocidental é capaz de destruir a barreira hematoencefálica e criar danos no hipocampo do cérebro, desde modo sendo um risco para o desenvolvimento de demências (22). A Fig.5 reflete as diferentes porções dos alimentos consumidos na dieta mediterrânea e ocidental. A ausência de terapias eficazes contra o Alzheimer, levaram a uma necessidade de procurar alternativas preventivas de demência, com base na alteração de comportamentos alimentares. Na verdade, procurar estratégias preventivas da demência e de doenças no geral, não é fácil, e os resultados podem nem sempre ser positivos. Futuramente, será importante focar em alimentos específicos e padrões alimentares completos, em vez de nutrientes isolados, na prevenção da neurodegeneração, facilitando a orientação e comunicação com a população (62).



**Figura 5** - Diferenças no consumo de alimentos na dieta Mediterrânea e Ocidental (60)

Por outro lado, são necessários mais ensaios clínicos com participantes a serem acompanhados durante períodos de tempo mais prolongados, de modo a abrir novos caminhos e propostas para a prevenção da demência, através da alimentação (62).

## 11.2 Dieta Cetogénica

A dieta cetogénica foi desenvolvida em 1920, com o objetivo de tratar uma criança com epilepsia (64). Trata-se de uma dieta construída com base em evidências científicas, destacando-se da maioria das dietas devido às suas implicações médicas (64). O objetivo principal desta dieta passa por limitar drasticamente o consumo de hidratos de carbono, substituindo as calorias perdidas por gordura, e mantendo um consumo normal de proteínas (aproximadamente 80% de gordura, 15% de proteínas e 5% de hidratos de carbono) (64). É

importante que haja um elevado consumo de gorduras, para tal, as fontes possíveis de escolha são obtidas a partir de triglicéridos de cadeia longa presentes na carne, peixe, laticínios e ovos (64). A fonte de fibra é a lignina, um hidrato não digerível presente nas plantas, e que uma vez não digerida, não está disponível como fonte de energia e é subtraído do conteúdo total de hidratos da dieta (64). Deste modo, o baixo consumo de hidratos mimetiza o efeito de jejum, levando a uma série de alterações nas funções metabólicas, como: aumento da eficiência mitocondrial e menor produção de espécies reativas de oxigénio (64). Recentemente tem sido avaliada a possibilidade de utilização da dieta cetogénica no tratamento do Alzheimer. O distúrbio no metabolismo da glucose, é uma das primeiras alterações no desenvolvimento da demência. Em estudos realizados em jovens adultos com elevado risco genético de vir a ter Alzheimer, foi possível verificar que as alterações no metabolismo da glucose decorrem muito antes da doença se instalar. Deste modo, uma intervenção metabólica poderá ser eficaz na prevenção e atraso no desenvolvimento da demência (65). Pensa-se que os corpos cetónicos produzidos na dieta, possam ser usados como suplemento energético para o cérebro, melhorando a eficácia mitocondrial e função cognitiva, uma vez que as evidências sugerem que a captação de cetonas pelo cérebro, não está comprometida no Alzheimer, tornando-se um precursor de energia alternativa viável (65). Também foi possível observar que os corpos cetónicos têm ação terapêutica contra a produção de placas  $\beta$ -amilóide tóxicas. Num estudo realizados com modelos de ratinhos transgénicos com Alzheimer, foi possível observar um aumento dos níveis séricos do corpo cetónico  $\beta$ -hidroxibutirato, quando alimentados com corpos cetónicos e por comparação com um grupo controlo, sugerindo ainda que a presença do corpo cetónico não só reduz a acumulação das placas, como protege contra a neurotoxicidade das mesmas (65). Apesar de ainda ser necessário a realização de mais estudos aprofundados, existem evidências suficientemente fortes de que uma dieta rica em gordura e pobre em hidratos, poderá ser eficaz na prevenção e tratamento da demência (65).

## **12. Medidas a adotar quando a doença já se encontra instalada**

Uma vez que a doença já se encontra instalada, a suplementação não chega para controlar a detioração do estado mental e cognitivo dos doentes, sendo importante manter uma dieta equilibrada com alimentos frescos e com propriedades benéficas para a saúde das pessoas, tal como temos vindo a falar (14). Tendo em conta os défices nutricionais são muito comuns nos doentes com Alzheimer, é muito importante assegurar o aporte adequado destes nutrientes pela alimentação, de modo a garantir a melhor qualidade de vida a estas pessoas (66). Para tal, é importante que haja elevada comunicação entre o cuidador e outros profissionais de saúde

como: nutricionistas, psicólogos, terapeutas físicos e da fala, que podem proporcionar as orientações adequadas, de modo a prestar os melhores cuidados possíveis (66).

O cuidador é a pessoa que tem como função prestar cuidados a outra, que, por alguma razão contraiu alguma incapacidade que não lhe permite executar as atividades do dia-a-dia (14). Este papel nem sempre é fácil, tornando-se mesmo exaustivo e doloroso, uma vez que tem de lidar diariamente com grandes desafios (14). Educar e treinar os cuidadores numa fase inicial (e durante o decurso da doença), é muito importante para incentivar a adoção de estratégias relativas ao relacionamento social e nutricional (66). Foi realizado um estudo na Suécia, que exemplificava como treinar adequadamente o cuidador em relação à alimentação, tendo-se verificado que quanto melhor a interação com o cuidador, melhores os resultados relativamente à alimentação por parte dos doentes (66). Portanto, medidas de orientação para os cuidadores, são essenciais, uma vez que a perda de apetite e dificuldade na alimentação são inevitáveis no decorrer da doença (66). São várias as razões que podem levar à perda de peso, nomeadamente: distúrbios cognitivos e comportamentais, como agitação; polimedicação para o tratamento da DA que aumenta o risco de efeitos adversos ao nível do trato gastrointestinal (náuseas, vômitos) e que por sua vez podem dificultar a capacidade de alimentação; degradação fisiológica do cérebro no decurso da doença que afeta a região do cérebro responsável pelos comportamentos alimentares; ou o elevado hipercatabolismo que ocorre nestes doentes (66). De modo a garantir um bom estado nutricional, é necessário garantir a adequada ingestão de calorias e proteínas diárias, muitas vezes apenas conseguida ao recorrer a suplementos orais que garantem que as necessidades nutricionais específicas sejam mantidas (14).

Numa fase mais avançada da doença de Alzheimer, os doentes começam a apresentar diversas alterações fisiológicas e motoras como o enfraquecimento dos músculos da boca e língua, dificuldade em mastigar, em sentir cheiros e sabores antes familiares, culminando na disfagia (66). A disfagia, ou dificuldade em deglutir, compromete a alimentação de pessoas com demência, podendo mesmo provocar problemas respiratórios devido ao risco de aspiração (14). As consequências mais comuns da disfagia vão desde a desidratação à desnutrição (66). Existem diferentes graus de disfagia consoante a gravidade, sendo necessário fazer algumas adaptações às situações. No caso da disfagia para sólidos, é importante dar-se uma alimentação com base em alimentos com consistência adaptada, nomeadamente alimentos com consistência pastosa ou mole (14). No caso da disfagia para líquidos, deve-se espessar os líquidos até terem uma consistência tolerada pelos doentes. De entre as alternativas para facilitar a aceitação dos alimentos, e que parece surtir efeito, é o conceito de *finger foods*. Um conceito que permite que os alimentos possam ser comidos com as mãos, evitando a necessidade de usar talheres. Estes

alimentos são normalmente pequenas sanduíches, frutas e legumes com textura modificada e fácil de pegar e comer (14). Este conceito é uma mais valia tanto para os cuidadores, como para o próprio doente, que acaba por conseguir manter uma certa autonomia ao alimentar-se sozinho (14). Aliás, um estudo realizado num lar de idosos em França, com 114 participantes com demência, permitiu identificar diferentes fatores que atraíam os doentes quando tinham á sua escolha *fingerfoods*: o molho, a forma e o número de camadas. O que se verificou, foi uma adesão de 80 % dos participantes para este tipo de alimentos, com a maioria a privilegiar os alimentos com molho e diferentes camadas, comprovando que os doentes com Alzheimer são capazes de fazer as suas escolhas alimentares (14).

Existem assim diferentes estratégias a adotar, de modo a garantir a melhor qualidade de vida das pessoas a atravessar todo o processo da doença. A ligação entre o doente e o cuidador é muito importante, mas acima de tudo é importante garantir a saúde e qualidade de vida de ambos. Para tal, espera-se uma cooperação entre os profissionais de saúde, de modo a garantir o bem-estar de todos.

### **13. Conclusão**

As doenças neurodegenerativas estão a ganhar cada vez mais força a nível mundial, perante uma população cada vez mais envelhecida. Trata-se de uma doença silenciosa e com uma progressão lenta que leva à incapacidade das pessoas realizarem as suas vidas de forma independente. Uma vez que esta doença não tem cura, as alternativas têm sido direcionadas para a prevenção com base em medidas não farmacológicas, e como podemos verificar, os estudos realizados até à data ainda são inconclusivos. Isto porque ainda faltam estudos mais aprofundados, com populações específicas e seguidas durante longos períodos de tempo, de modo a que seja possível obter resultados mais conclusivos.

Tirando isso, ficou claro que a alimentação tem uma relação direta na evolução da doença de Alzheimer, sendo que futuramente poderá servir de terapêutica contra a evolução de demências. A desnutrição é muito comum nos doentes com esta doença, e principalmente nos mais idosos, daí que o papel do cuidador é de elevada responsabilidade para evitar este tipo de causas. A cooperação entre os diferentes profissionais de saúde que têm um papel diário na vida do doente é essencial, até mesmo para garantir a melhor qualidade de vida do doente e do cuidador. Aqui o farmacêutico também consegue ter um papel ativo, já que age ativamente com a comunidade e é associado a alguém em quem podemos confiar. A verdade é que o farmacêutico tem contacto semanal ou mesmo diário com os seus utentes, conseguindo estar alerta dos sintomas mais comuns da doença e atuar. Uma orientação farmacêutica com base em ações educativas, não só

permite identificar os sintomas e sinais precocemente, como pode promover a melhor qualidade de vida aos doentes e cuidadores através de um acompanhamento regular que permite monitorizar a adesão à terapêutica, controlar possíveis reações adversas e prestar o apoio necessário a nível de cuidados diários para os que mais precisam de ajuda (produtos de higiene, cadeiras de roda, etc).

A consciencialização para esta doença é essencial nos dias de hoje, essencialmente perceber a importância de atuar na prevenção, antes da instalação da doença, nomeadamente através de cuidados diários (como a alimentação), que permitem ter um envelhecimento saudável e independente.



## 14. Bibliografia

1. Morris MC, Tangney CC. Dietary fat composition and dementia risk. *Neurobiol Aging* 2014; **35**: 59–64.
2. Gaugler J, James B, Johnson T, Scholz K, Weuve J. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement* 2016; **12**: 459–509.
3. Power R, Prado-Cabrero A, Mulcahy R, Howard A, Nolan JM. The Role of Nutrition for the Aging Population: Implications for Cognition and Alzheimer's Disease. *Annu Rev Food Sci Technol* 2019; **10**: 619–39.
4. OECD (2017). Health at a Glance 2017: OECD Indicators. *OECD Publishing*, Paris 2017; 220.
5. Janaina Bernarda da Silva M. Estado Nutricional e Risco de Doença de Alzheimer. *Acta Port Nutr.* 2016; **04**: 24–7.
6. Lange KW, Guo J, Kanaya S, Lange KM, Nakamura Y, Li S. Medical foods in Alzheimer's disease. *Food Sci Hum Wellness* 2019; **8**: 1–7.
7. Belkouch M, Hachem M, Elgot A, Van A Lo, Picq M, Guichardant M, et al. The pleiotropic effects of omega-3 docosahexaenoic acid on the hallmarks of Alzheimer's disease. *J Nutr Biochem.* 2016; **38**: 1–11.
8. Petersson S, Philippou E. The effects of Mediterranean Diet on cognitive function and dementia: Systematic review of the evidence. *Clin Nutr ESPEN.* 2016; **13**: 67.
9. Dementia in Europe - Yearbook 2018. Comparison of national dementia strategies in Europe. Luxembourg. Alzheimer Europe. 2019.
10. Singh M, Kaur M, Kukreja H, Chugh R, Silakari O, Singh D. Acetylcholinesterase inhibitors as Alzheimer therapy: From nerve toxins to neuroprotection. *Eur J Med Chem.* 2013; **70**: 165–88.
11. Muñoz Fernández SS, Ivanauskas T, Lima Ribeiro SM. Nutritional Strategies in the Management of Alzheimer Disease: Systematic Review With Network Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2017; **18**: 897.e13-897.e30.
12. Alzheimer's Association. Alzheimer's Facts and Figures. *Alzheimer's Association USA*; 2019.
13. Wojtunik-Kulesza K, Oniszczyk A, Waksmundzka-Hajnos M. An attempt to elucidate the role of iron and zinc ions in development of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Biomed Pharmacother.* 2019; **111**: 1277–89.
14. Correia A, Filipe J, Santos A, Graça P. Nutrição e Doença de Alzheimer. Programação Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável. DGS. Lisboa; 2015.
15. Piaceri I, Nacmias B, Sorbi S. Genetics of familial and sporadic Alzheimer's disease. *Front Biosci - Elit.* 2013; **5**: 167–77.
16. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Med Clin North Am.* 2019; **103**: 263–93.
17. National Institute on Aging. What is Mild Cognitive Impairment? [Internet]. [acesso 2019 Jul 25]. Disponível em: <https://www.nia.nih.gov/health/topics/mild-cognitive-impairment>.

18. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's Dement*. 2015; **11**: 718–26.
19. Morley JE, Farr SA, Nguyen AD. Alzheimer Disease. *Clin Geriatr Med*. 2018; **34**: 591–601.
20. Solomon A, Kivipelto M, Wolozin B, Zhou J, Whitmer RA. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009; **28**: 75–80.
21. Chi N, Chien L, Ku H, Hu C, Chiou H. Alzheimer disease and risk of stroke. *Neurology*. 2013; **80**: 705–11.
22. Samadi M, Moradi S, Moradinazar M, Mostafai R, Pasdar Y. Dietary pattern in relation to the risk of Alzheimer's disease: a systematic review. *Neurol Sci*. 2019; 2031-2043.
23. WHO. Nutrition Disorders [Internet]. [acesso 2019 Ago 10]. Disponível em: <https://www.who.int/topics/malnutrition/en/>
24. Gustafson DR, Clare Morris M, Scarmeas N, Shah RC, Sijben J, Yaffe K, et al. New Perspectives on Alzheimer's Disease and Nutrition. *J Alzheimer's Dis*. 2015; **46**: 1111–27.
25. Alves Cardoso S, Paiva I. Nutrição e Alimentação na Prevenção e Terapêutica da Demência. *Act. Port Nutr*. 2017; **11**: 30–4.
26. Pugazhenth S, Qin L, Reddy PH. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2017; **1863**: 1037–45.
27. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, Lazar RM, Lovato L, Miller ME, et al. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial. *Diabetes Care*. 2009; **32**: 221–6.
28. Takalo M, Haapasalo A, Martiskainen H, Kurkinen KMA, Koivisto H, Miettinen P, et al. High-fat diet increases tau expression in the brain of T2DM and AD mice independently of peripheral metabolic status. *J Nutr Biochem*. 2014; **25**: 634–41.
29. Muñoz Fernández SS, Lima Ribeiro SM. Nutrition and Alzheimer Disease. *Clin Geriatr Med*. 2018; **34**: 677–97.
30. Botchway BOA, Moore MK, Akinleye FO, Iyer IC, Fang M. Nutrition: Review on the possible treatment for Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2018; **61**: 867–83.
31. Lopes Da Silva S, Vellas B, Elemans S, Luchsinger J, Kamphuis P, Yaffe K, et al. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Dement*. 2014; **10**: 485–502.
32. McCann JC, Ames BN. Vitamin K, an example of triage theory: Is micronutrient inadequacy linked to diseases of aging? *Am J Clin Nutr*. 2009; **90**: 889–907.
33. Parke D V. The role of nutrition in the prevention and treatment of degenerative disease. *Saudi Med J*. 2018; **15**: 17–25.
34. Maiese K, Chong ZZ, Hou J, Shang C. The vitamin nicotinamide: Translating nutrition into clinical care. *Molecules*. 2009; **14**: 3446–85.

35. Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PHM, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology*. 2014; **83**: 920–8.
36. Giraldo E, Lloret A, Fuchsberger T, Viña J. Aβ and tau toxicities in Alzheimer's are linked via oxidative stress-induced p38 activation: Protective role of vitamin E. *Redox Biol*. 2014; **2**: 873–7.
37. Alisi L, Cao R, De Angelis C, Cafolla A, Caramia F, Cartocci G, et al. The Relationships Between Vitamin K and Cognition: A Review of Current Evidence. *Front Neurol*. 2019; **10**.
38. Cho KS, Shin M, Kim S, Lee SB. Recent advances in studies on the therapeutic potential of dietary carotenoids in neurodegenerative diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2018; 2018.
39. Mullan K, Williams MA, Cardwell CR, McGuinness B, Passmore P, Silvestri G, et al. Serum concentrations of vitamin E and carotenoids are altered in Alzheimer's disease: A case-control study. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv*. 2017; **3**: 432–9.
40. Chin D, Huebbe P, Pallauf K, Rimbach G. Neuroprotective Properties of Curcumin in Alzheimer's Disease – Merits and Limitations. *Curr Med Chem*. 2013; **20**: 3955–85.
41. Athanasopoulos D, Karagiannis G, Tsolaki M. Recent Findings in Alzheimer Disease and Nutrition Focusing on Epigenetics. *Adv Nutr*. 2016; **7**: 917–27.
42. Dominguez LJ, Barbagallo M. Dietary Strategies and Supplements for the Prevention of Cognitive Decline and Alzheimer's Disease. In Watson R e Preedy V. Omega Fatty Acids in Brain and Neurological Health; 2019. p.231–247.
43. Moreira A, Diógenes MJ, De Mendonça A, Lunet N, Barros H. Chocolate Consumption is Associated with a Lower Risk of Cognitive Decline. *J Alzheimer's Dis*. 2016; **53**: 85–93.
44. Szczechowiak K, Diniz BS, Leszek J. Diet and Alzheimer's dementia – Nutritional approach to modulate inflammation. *Pharmacol Biochem Behav*. 2019; **184**: 172-743.
45. Swaminathan A, Jicha GA. Nutrition and prevention of Alzheimer's dementia. *Front Aging Neurosci*. 2014; **6**.
46. Zhou A, Taylor AE, Karhunen V, Zhan Y, Rovio SP, Lahti J, et al. Habitual coffee consumption and cognitive function: A Mendelian randomization meta-analysis in up to 415,530 participants. *Sci Rep*. 2018; **8**: 1–9.
47. Bakre AT, Chen R, Khutan R, Wei L, Smith T, Qin G, et al. Association between fish consumption and risk of dementia: A new study from China and a systematic literature review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2018; **21**: 1921–32.
48. Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamon-Fava S, Robins SJ, Au R, et al. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: The Framingham Heart Study. *Arch Neurol*. 2006; **63**:1545–50.
49. Huang TL, Zandi PP, Tucker KL, Fitzpatrick AL, Kuller LH, Fried LP, et al. Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE ε4. *Neurology*. 2005; **65**: 1409–14.
50. Chung HY. Therapeutic Role of Garlic Extracts in Aging and Age-Related Diseases. *Biomed J Sci Tech Res*. 2019; **18**: 13855–8.
51. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT. MIND diet

- associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2015; **11**: 1007–14.
52. Nooyens ACJ. Fruit and Vegetable Consumption and Cognitive Decline. *Diet Nutr Dement Cogn Decline.* 2005; p. 325–41.
  53. Román GC, Jackson RE, Reis J, Román AN, Toledo JB, Toledo E. Extra-virgin olive oil for potential prevention of Alzheimer disease. *Rev Neurol (Paris).* 2019; p. 1–19.
  54. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of dementia over three decades in the Framingham heart study. *N Engl J Med.* 2016; **374**: 523–32.
  55. Grossi C, Rigacci S, Ambrosini S, Ed Dami T, Luccarini I, Traini C, et al. The Polyphenol Oleuropein Aglycone Protects TgCRND8 Mice against A $\beta$  Plaque Pathology. *PLoS One.* 2013; **8**.
  56. Pitozzi V, Jacomelli M, Zaid M, Luceri C, Bigagli E, Lodovici M, et al. Effects of dietary extra-virgin olive oil on behaviour and brain biochemical parameters in ageing rats. *Br J Nutr.* 2010; **103**: 1674–83.
  57. Bunney PE, Zink AN, Holm AA, Billington CJ, Kotz CM. Orexin activation counteracts decreases in nonexercise activity thermogenesis (NEAT) caused by high-fat diet. *Physiol Behav.* 2017; **176**: 139–48.
  58. Du K, Liu M, Pan Y, Zhong X, Wei M. Association of serum manganese levels with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2017; **9**.
  59. Barbagallo M, Belvedere M, Sprini D, Dominguez LJ. In Martin CR e Preedy VR. Magnesium and Alzheimer's Disease: Implications for Diet and Nutrition. *Diet and Nutrition in Dementia and Cognitive Decline.* London: Academic Press; 2014. p. 585–592.
  60. Trichopoulou A, Critselis E. Mediterranean diet and longevity. *Eur J Cancer Prev.* 2004; **13**: 453–6.
  61. Feart C, Samieri C, Barberger-Gateau P. Mediterranean diet and cognitive health: An update of available knowledge. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015; **18**: 51–62.
  62. Panza F, Lozupone M, Solfrizzi V, Custodero C, Valiani V, D'Introno A, et al. Contribution of Mediterranean Diet in the Prevention of Alzheimer's Disease. In Farooqui T e Farooqui A. Role of the Mediterranean Diet in the Brain and Neurodegenerative Diseases. London: Academic Press; 2018. p. 139–155.
  63. Scarmeas N, Luchsinger JA, Mayeux R, Stern Y. Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality. *Neurology.* 2007; **69**: 1084–93.
  64. Walczyk T, Wick JY. The ketogenic diet: Making a comeback. *Consult Pharm.* 2017; **32**: 388–96.
  65. Broom GM, Shaw IC, Rucklidge JJ. The ketogenic diet as a potential treatment and prevention strategy for Alzheimer's disease. *Nutrition.* 2019; **60**: 118–21.
  66. Pivi GAK, Vieira NM A, da Ponte JB, de Moraes DSC, Bertolucci PHF. Nutritional management for Alzheimer's disease in all stages: mild, moderate, and severe. *Nutrire.* 2017; **42**: 1–6.

